

不同类型肥胖者血清内脂素水平与动脉硬化的相关性

宋雨¹, 丁志坚², 葛继勇², 莫婷燕²

(1. 南京医科大学, 江苏省南京市 210029; 2. 南京医科大学附属常州市第二人民医院, 江苏省常州市 213000)

[关键词] 内脂素; 肥胖; 炎症; 胰岛素抵抗; 动脉僵硬度

[摘要] **目的** 研究不同类型肥胖者血清内脂素水平与动脉硬化的关系。**方法** 纳入 1063 例体检者进行横断面调查, 采用生物电阻抗法测定体脂百分比及腰臀脂肪比评估肥胖, 根据体脂百分比与腰臀脂肪比将所有观察者分为 4 组: 正常体重组、正常体重 + 腹型肥胖组、单纯肥胖组及肥胖 + 腹型肥胖组; 采用 PWV 分析仪测定肱踝脉搏波传导速度 (baPWV) 评估动脉僵硬度; 采用酶联免疫吸附法测定血清内脂素浓度。**结果** 正常体重 + 腹型肥胖组、单纯肥胖组、肥胖 + 腹型肥胖组血清内脂素、baPWV 显著高于正常体重组 ($P < 0.05$); 且在肥胖 + 腹型肥胖组 $>$ 正常体重 + 腹型肥胖组 $>$ 单纯肥胖组 $>$ 正常体重组; 血清内脂素与 baPWV、收缩压、舒张压、高敏 C 反应蛋白呈正相关 (r 值分别为 0.366、0.217、0.138、0.253, $P < 0.01$)。多元线性逐步回归分析显示收缩压 ($P < 0.01$)、年龄 ($P < 0.01$)、高敏 C 反应蛋白 ($P < 0.01$)、血清内脂素 ($P < 0.01$)、腰臀脂肪比 ($P = 0.001$)、舒张压 ($P = 0.01$)、空腹血糖 ($P = 0.016$) 是 baPWV 的独立影响因素, 调整 $R^2 = 0.765$ 。**结论** 腹型肥胖者血清内脂素水平显著升高, 血清内脂素水平的升高与炎症、动脉僵硬度增加密切相关。内脂素可以作为肥胖者动脉硬化的预测因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Serum Visfatin and Arterial Stiffness in the Population with Different Obese Type

SONG Yu¹, DING Zhi-Jian², GE Ji-Yong², and MO Ting-Yan²

(1. Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. The Second People's Hospital of Changzhou Affiliated with Nanjing Medical University, Changzhou 213003, China)

[KEY WORDS] Visfatin; Obesity; Inflammation; Insulin Resistance; Arterial Stiffness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the serum level of visfatin in the population with different obese type, and to analyse the relationship and clinical significance between visfatin and arterial stiffness. **Methods** The basic information was collected in a total of 1063 subjects who were enrolled by the physical examination center of the second people's hospital of changzhou. Obesity measured by bioelectric impedance analysis, and divided the study population into four groups, based on percent of body fat and waist to hip ratio: normal, normal body weight but viscerally obese, excessive body weight but not viscerally obese, and excessive body weight and viscerally obese. Arterial stiffness was assessed by brachial-ankle PWV (baPWV). Fasting serum visfatin was tested by ELISA. **Results** Comparison of the normal body weight group, the levels of serum visfatin and mean baPWV were significantly higher in the obese group, especially in the viscerally obese group ($P < 0.05$). The serum levels of visfatin was positively correlated with baPWV, systolic BP, diastolic BP, hs-CRP ($r = 0.366, 0.217, 0.138, 0.253$, respectively, $P < 0.05$). In a multivariate regression analysis, baPWV was independently determined by systolic BP ($P < 0.01$), age ($P < 0.01$), hs-CRP ($P < 0.01$), serum visfatin ($P < 0.01$), WHR ($P < 0.01$), diastolic BP ($P = 0.01$), FPG ($P = 0.016$). Adjusted R^2 of the model was 0.765. **Conclusion** The result suggest that the elevated level of visfatin is associated with systemic inflammation and artery stiffness in viscerally obese. The visfatin may act as a prediction factor in the cardiovascular disease.

[收稿日期] 2011-08-09

[基金项目] 江苏省常州市卫生局青年课题 (QN200803)

[作者简介] 宋雨, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学, E-mail 为 shadow5430@sina.com。葛继勇, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为心血管病学, E-mail 为 jiyong_ge@yahoo.com.cn。通讯作者丁志坚, 硕士, 主任医师, 副教授, E-mail 为 dingzhijian@medmail.com.cn。

目前的研究表明脂肪组织不仅是能量储存器官,它还具有重要的内分泌及免疫功能^[1,2]。脂肪组织可通过内分泌、自分泌及旁分泌等方式分泌多种炎性相关细胞因子^[3]。来源于脂肪组织的细胞因子被称作脂肪细胞因子,包括如瘦素、抵抗素、脂联素以及内脂素等。内脂素是 Fukuhara 等^[4]在 2005 年发现的一种新的脂肪细胞源性多肽类激素,因其在内脏脂肪组织中特异性高表达而得名。内脂素可参与体内糖脂代谢、炎症反应、胰岛素抵抗等过程而在肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化(As)等代谢相关疾病中发挥重要作用。本研究旨在探讨不同肥胖类型人群中血清内脂素与 As 的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

连续入选 2011 年 3 月至 5 月在常州市第二人民医院体检人群 1063 例(男 476 例,女 587 例)。年龄 20~86 岁,平均 48.96 ± 15.44 岁。均为汉族,从事轻中度体力工作。排除标准:肿瘤、风湿免疫疾病、心肝肾功能不全及心律失常病史患者。入选者参与研究前均签署知情同意书。

1.2 建立研究人群基本特征

使用标准化问卷调查每个受检者吸烟史及高血压、糖尿病病史;用水银柱血压计连续 3 次测量静息状态下坐位右上臂肱动脉血压,每次间隔 5 min,记录收缩压、舒张压,取 3 次平均值进行统计分析。

1.3 动脉硬化的测定

应用欧姆龙自动 PWV 分析仪(VP-1000)测定肱踝脉搏波传导速度(baPWV)测量血管的僵硬度和血管弹性。所有检测均由同一个人完成操作。取两侧 baPWV 平均值进行统计分析。

1.4 肥胖的测定

应用生物电阻抗(BIA)人体成份分析仪(韩国 inbody520)测定体脂百分比(PBF)、腰臀脂肪比(WHR)。受检者清晨空腹(若测试前曾进食则间隔 2 h 之后再进行测试),测试前排空大小便,静立 5 min 后进行测量。体脂百分比(身体脂肪量和体重的比值)的参考范围:男性在 10%~20% 之间为正常, $\geq 20\%$ 为超重/肥胖。女性在 18%~28% 之间为正常, $\geq 28\%$ 为超重/肥胖。判断腹部肥胖的腰臀脂肪比参考范围:男性 < 0.90 为正常, ≥ 0.90 为存在腹型肥胖。女性 < 0.85 为正常, ≥ 0.85 为存在腹型肥胖。根据 PBF 及 WHR 将所有受检者分为正常体重组、正常体重+腹型肥胖组、单纯肥胖组及

肥胖+腹型肥胖组。

1.5 实验室检查

收集空腹血标本,由检验科完成血糖、胰岛素、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等血清指标的测定;根据稳态模型评估法,选择胰岛素抵抗指数[IRI = 空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(μ L) \div 22.5]作为胰岛素敏感性评价指标。采用酶联免疫吸附法(ELISA)完成血清内脂素浓度测定,试剂盒由上海朗顿生物科技有限公司提供,实验过程按说明书进行。

1.6 统计学分析

所有观察者资料由双人 2 次录入 Epidata 数据库;应用 SPSS 17.0 软件包进行统计分析。计量资料原始数据或经变换后均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;多组间比较采用方差分析,方差齐采用 LSD 检验,方差不齐采用 Dunnett-T3 检验;血清内脂素与其他参数间的相关分析采用偏相关分析;采用多元线性回归法分析 baPWV 的影响因素。所有检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清内脂素、baPWV、其他危险因素及生化指标比较

单纯肥胖组和肥胖+腹型肥胖组血清内脂素水平显著高于正常体重组($P < 0.05$);正常体重+腹型肥胖组与肥胖+腹型肥胖组差异无统计学意义($P = 0.524$),而单纯肥胖组与肥胖+腹型肥胖组差异有统计学意义($P < 0.05$);另外,单纯肥胖组和肥胖+腹型肥胖 baPWV 水平与正常体重组差异均有统计学意义($P < 0.05$);正常体重+腹型肥胖组与肥胖+腹型肥胖组差异无统计学意义($P = 0.474$)。血清内脂素、baPWV 水平在肥胖+腹型肥胖组 $>$ 正常体重+腹型肥胖组 $>$ 单纯肥胖组 $>$ 正常体重组(表 1)。各组间其它危险因素及生化指标的比较见表 1。

2.2 血清内脂素与 baPWV 以及其他参数之间的相关性

将年龄、性别、PBF、WHR、高血压史、糖尿病史以及吸烟史作为控制因素采用偏相关分析,血清内脂素与 baPWV、收缩压、舒张压、hs-CRP 呈正相关(r 值分别为 0.366、0.217、0.138、0.253,均 $P < 0.01$;表 2)。

2.3 baPWV 与各参数间的多元线性回归分析

以 baPWV 为因变量,血清内脂素、年龄、收缩压、

舒张压、PBF、WHR、hs-CRP、空腹血糖、空腹胰岛素、IRI、总胆固醇、甘油三酯、HDLc、LDLc 为自变量做多元逐步回归分析,结果显示收缩压($P < 0.01$)、年龄($P < 0.01$)、hs-CRP($P < 0.01$)、血清内脂素($P < 0.01$)、

WHR ($P = 0.001$)、舒张压 ($P = 0.01$)、空腹血糖 ($P = 0.016$) 是 baPWV 的独立影响因素,调整 $R^2 = 0.765$ (表 3)。

表 1. 各组危险因素及生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Clinical data in every group

项 目	正常体重组 ($n = 288$)	正常体重 + 腹型肥胖组 ($n = 99$)	单纯肥胖组 ($n = 166$)	肥胖 + 腹型肥胖组 ($n = 510$)
男/女(例)	110/178	56/43	97/69	213/297
吸烟史(例)	48(16.7%)	30(30.3%)	32(19.3%)	117(23.0%)
高血压史(例)	21(7.3%)	33(33.3%)	47(28.3%)	215(42.2%)
糖尿病史(例)	19(6.6%)	14(14.1%)	14(8.4%)	75(14.7%)
年龄(岁)	41.62 ± 16.21	51.04 ± 12.03	48.34 ± 16.25	52.63 ± 13.89
收缩压(mmHg)	120.00 ± 16.29	127.42 ± 19.08	125.49 ± 16.87	132.74 ± 19.50
舒张压(mmHg)	71.60 ± 11.12	75.44 ± 10.17	75.19 ± 9.66	78.69 ± 10.89
体脂百分比	20.04% ± 5.41%	21.98% ± 4.24%	27.42% ± 4.60%	32.89% ± 5.55%
腰臀脂肪比	0.82 ± 0.03	0.90 ± 0.12	0.85 ± 0.03	0.91 ± 0.04
空腹血糖(mmol/L)	5.74 ± 1.40	6.27 ± 1.94	5.91 ± 1.17	6.46 ± 1.80 ^{ac}
空腹胰岛素(μ U/L)	11.13 ± 5.93	20.50 ± 6.29 ^a	14.49 ± 8.76 ^{ab}	20.44 ± 7.22 ^{ac}
胰岛素抵抗指数	2.75 ± 1.52	5.89 ± 2.77 ^a	3.85 ± 2.46 ^{ab}	5.92 ± 2.88 ^{ac}
hs-CRP(mg/L)	1.69 ± 1.40	2.91 ± 1.22 ^a	2.19 ± 1.18 ^{ab}	3.00 ± 1.83 ^{ac}
总胆固醇(mmol/L)	4.82 ± 0.94	4.81 ± 0.96	4.99 ± 0.90	5.08 ± 0.96 ^{ab}
甘油三酯(mmol/L)	1.19 ± 1.24	1.84 ± 1.14 ^a	1.57 ± 1.23 ^a	1.91 ± 1.44 ^{ac}
HDLc(mmol/L)	1.39 ± 0.39	1.17 ± 0.28 ^a	1.29 ± 0.45 ^{ab}	1.15 ± 0.31 ^{ac}
LDLc(mmol/L)	2.55 ± 0.74	2.50 ± 0.72	2.71 ± 0.81 ^a	2.73 ± 0.75 ^a
内脂素(ng/L)	166.46 ± 80.06	215.99 ± 90.10 ^a	187.40 ± 81.99	233.62 ± 94.34 ^{ac}
baPWV(cm/s)	1228.7 ± 275.9	1393.8 ± 310.6 ^a	1317.2 ± 288.9 ^a	1457.5 ± 334.7 ^c

a 为 $P < 0.05$,与正常体重组比较; b 为 $P < 0.05$,与正常体重 + 腹型肥胖组比较;c 为 $P < 0.05$,与单纯肥胖组比较。

表 2. 内脂素与各参数间的相关性

Table 2. The correlative between serum visfatin and the other clinical data

项 目	r	P 值
BaPWV	0.366	<0.01
收缩压	0.271	<0.01
舒张压	0.138	<0.01
hs-CRP	0.253	<0.01

表 3. baPWV 与各参数之间的多元回归分析

Table 3. Multivariate regression analysis of baPWV

自变量	$\beta \pm SE$	调整 R^2	P 值
收缩压	6.748 ± 0.605	0.599	<0.01
年龄	7.207 ± 0.469	0.708	<0.01
hs-CRP	35.309 ± 4.306	0.741	<0.01
内脂素	0.540 ± 0.072	0.758	<0.01
腰臀脂肪比	-343.924 ± 98.443	0.761	0.001
舒张压	2.387 ± 0.923	0.763	0.01
空腹血糖	9.335 ± 3.851	0.765	0.016

3 讨 论

作为脂肪组织来源的细胞因子,内脂素与脂代谢及肥胖关系密切。本研究结果表明肥胖者血清内脂素水平显著高于非肥胖者,血清内脂素水平与甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇呈正相关。内脂素可能通过诱导编码过氧化体增殖物激活型受体 γ 等脂肪细胞分化的关键基因的表达以及与胰岛素受体的结合来促进葡萄糖转化为三酰甘油并在前脂肪细胞中积聚,从而参与脂肪细胞的分化、成熟与脂质蓄积的过程^[4,5],使细胞内胆固醇酯合成增加,进而诱导泡沫细胞形成^[6]。本研究结果表明血清内脂素水平在存在腹型肥胖者中明显升高,包括那些正常体重但存在腹型肥胖者,尽管他们体重仍在正常范围内,但其内脂素水平却较非肥胖者明显升高;同时血清内脂素水平与腰臀脂肪比呈显著正相关,表明血清内脂素水平与腹型肥胖有关;这与 Sandeep 等^[7]的研究结果相一致。

若分别以体质指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 和 $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 来计算,在中国已有超过 1/3 的成年人存在超重或肥胖^[8]。本研究结果表明,在正常体重 + 腹型肥胖者中,其动脉僵硬度显著高于正常体重组,而与肥胖 + 腹型肥胖者的差异却无统计学意义;这表明尽管体重尚在正常范围,但若已存在腹型肥胖,其对心血管疾病的危险预测价值已然等同于肥胖者,腹型肥胖能够更好的预测心血管疾病的发生发展。这意味着对那些正常体重但已存在腹型肥胖者应进行早期体脂干预,将有利于预防动脉硬化的形成以降低心血管疾病的发病风险。

目前认为肥胖与 As 存在共同的病理基础,即慢性非特异性炎症反应,而胰岛素抵抗是它们发生发展过程中的重要环节^[9-11]。本研究表明,血清内脂素水平的升高与 hs-CRP、胰岛素抵抗、动脉僵硬度呈正相关,在校正了年龄、性别、血压、体脂百分比与腰臀脂肪比以及吸烟、高血压史、糖尿病史等因素后,内脂素与 hs-CRP、动脉僵硬度仍呈正相关,但与胰岛素抵抗无相关性。这表明血清内脂素水平的升高与炎症、动脉硬化有关,升高的内脂素可参与炎症反应及动脉硬化的形成过程。而内脂素与胰岛素抵抗的相关性可能是由肥胖介导的。这是由于肥胖者体内一些异常水平的代谢物如脂质、游离脂肪酸等可活化单核细胞,连同被巨噬细胞浸润的脂肪组织可使炎症相关的细胞因子如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 、血清淀粉样蛋白 A、血小板活化抑制因子 1 及基质金属蛋白酶 9 等的释放增加,进而使内脂素的表达增加^[12,13],同时内脂素也可以诱导这些炎症因子的分泌,它们通过门静脉循环到达肝脏,刺激肝细胞发生局部炎症反应释放 C 反应蛋白,由此诱导一系列的慢性全身炎症反应从而在全身血管及非血管组织中发挥重要作用。而内脏白色脂肪组织在这些参与炎症反应的细胞因子的产生中表现得比皮下脂肪组织更为活跃,同时增多的腹部脂肪在内脏中积存使得这些个体更易于出现代谢及心血管系统问题^[14]。总之,肥胖者升高的细胞因子内脂素与炎症因子 C 反应蛋白共同参与介导了 As 的形成过程。对内脂素与冠心病的相关性研究中也表明,内脂素和 hs-CRP 在预测冠心病中有重要价值,它们在外周血中浓度的升高可以提示冠状动脉粥样斑块的不稳定^[15]。多元逐步回归分析显示,血压、年龄、hs-CRP、内脂素、腰臀脂肪比、空腹血糖是动脉僵硬度的独立危险因素,提示

内脂素可以作为肥胖者亚临床动脉硬化的预测因子甚至是心血管疾病的一个治疗靶点。

[参考文献]

- [1] Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity [J]. *Lipid Res*, 2009, 50: 395-399.
- [2] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. *Nature*, 1994, 372 (6 505): 425-432.
- [3] DeClercq V, Taylor C, Zahradka P. Adipose tissue: the link between obesity and cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008, 8(3): 228-237.
- [4] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5 708): 426-430.
- [5] SUN Q, LI L, LI R, et al. Overexpression of visfatin/PBEF/Nampt alters whole-body insulin sensitivity and lipid profile in rats [J]. *Ann Med*, 2009, 41(4): 311-320.
- [6] 康静, 成蓓, 姜蕾. 内脂素通过过氧化体增殖物激活型受体 γ 信号转导通路上调酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 的表达 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(10): 765-769.
- [7] Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, et al. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians [J]. *Metabolism*, 2007, 56(4): 565-570.
- [8] Jia WP, Wang C, Jiang S, et al. Characteristics of obesity and its related disorders in China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2010, 23(1): 4-11.
- [9] Strohacker K, McFarlin BK. Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation [J]. *Front Biosci*, 2010, 2: 98-104.
- [10] Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced [J]. *Curr Opin Lipidol*, 1998, 9(5): 471-474.
- [11] Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein retention and clues for atheroma regression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(8): 1 536-540.
- [12] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties [J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1 748-758.
- [13] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 972-980.
- [14] Rodríguez A, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, et al. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome [J]? *Curr Pharm Des*, 2007, 13(21): 2 169-175.
- [15] 胡晖, 张怀勤, 陈达开, 等. 外周血内脂素水平与冠心病的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(8): 692-694.

(此文编辑 李小玲)